

- penetrating network hydrogel as a cell carrier for nucleus pulposus repair[J]. Carbohydr Polym, 2022, 277: 118828.
- [27] YANG L J, YU C C, FAN X H, et al. Dual-dynamic-bond cross-linked injectable hydrogel of multifunction for intervertebral disc degeneration therapy[J]. J Nanobiotechnology, 2022, 20(1): 433.
- [28] SHEN J L, CHEN A, CAI Z W, et al. Exhausted local lactate accumulation via injectable nanozyme-functionalized hydrogel microsphere for inflammation relief and tissue regeneration[J]. Bioact Mater, 2022, 12: 153-168.
- [29] CHEN P F, NING L, QIU P C, et al. Photo-crosslinked gelatin-hyaluronic acid methacrylate hydrogel-committed nucleus pulposus-like differentiation of adipose stromal cells for intervertebral disc repair[J]. J Tissue Eng Regen Med, 2019, 13(4): 682-693.
- [30] URA K, YAMADA K, TSUJIMOTO T, et al. Ultra-purified alginate gel implantation decreases inflammatory cytokine levels, prevents intervertebral disc degeneration, and reduces acute pain after discectomy[J]. Sci Rep, 2021, 11(1): 638.
- [31] TSUJIMOTO T, SUDO H, TODOH M, et al. An acellular bioresorbable ultra-purified alginate gel promotes intervertebral disc repair: A preclinical proof-of-concept study[J]. EBioMedicine, 2018, 37: 521-534.
- [32] DU L L, YANG Q, ZHANG J M, et al. Engineering a biomimetic integrated scaffold for intervertebral disc replacement[J]. Mater Sci Eng C Mater Biol Appl, 2019, 96: 522-529.

收稿日期:2024-03-13

(本文编辑:吴迪汉)

血小板生成素受体激动剂在慢性 ITP 诊疗中的研究进展

任玉娟, 叶启东

doi:10.3969/j.issn.1671-0800.2024.07.040

【中图分类号】 R725.5 【文献标志码】 C 【文章编号】 1671-0800(2024)07-0977-04

免疫性血小板减少症 (immune thrombocytopenia, ITP) 是常见的出血性疾病, 临床表现为皮肤和黏膜的针尖样出血点。ITP 的发病率为 (1.6 ~ 3.9)/10 万, 其发病率在 60 岁以上老人和 1 ~ 5 岁儿童中达到高峰^[1]。根据患者出血的持续时间, ITP 分为急性 ITP 和慢性 ITP, 慢性 ITP 持续时间超过 12 个月。相对成人 ITP 患者, 儿童更易获得自发缓解, 数据显示 20% ~ 30% 的儿童发展为慢性 ITP, 而高达 66.7% 的成人急性 ITP 患者发展为慢性 ITP。指南提出, ITP 的治疗不以达到正常的血小板计数为目标, 而是血小板计数升至安全范围内^[2]。对于慢性 ITP 患者, 目标是推迟或避免脾切除术或免疫抑制治疗。血小板生成素通过激活促血小板生成素受体 (TPO-R), 从而刺激巨核细胞产生血小板, 起到增加血小板的作用。目前, 获批用于临床的血小板

受体激动剂 (TPO-RA) 有 5 种, 包括罗米司亭 (Romiplostim)、艾曲泊帕 (Eltrombopag)、阿伐曲泊帕 (Avatrombopag)、海曲泊帕 (Hetrombopag) 及芦曲泊帕 (Lusutrombopag)。近年来, TPO-RA 的研究主要集中在慢性 ITP 患者中, 美国血液学协会指南中建议将 TPO-RA 用作慢性 ITP 患者的首选二线药物。除了芦曲泊帕主要用于成人慢性肝病患者在接受侵入手术前增加血小板计数, 其他 TPO-RA 均可用于对一线治疗反应不佳的慢性 ITP 患者。艾曲泊帕、阿伐曲泊帕、罗米司亭被美国食品药品监督管理局 (FDA) 批准使用于 ITP 患者, 而海曲泊帕是目前被中国批准使用于 ITP 患者的一种新型 TPO-RA。本文将从 TPO-RA 治疗慢性 ITP 的作用机制、药物疗效、临床应用研究和药物不良反应等方面做一综述。

1 作用机制

TPO-RA 主要通过结合并激活巨核细胞表面的 TPO-R, 促进巨噬细胞增殖和分化, 从而增加血小板的产生。ITP 的发病机制复杂, 至今尚未完全明确, 但免疫耐受的丧失参与了 ITP 的发病过程已达成共

基金项目: 宁波市科技计划项目 (2021J267); 浙江省医药卫生科技计划项目 (2020KY254)

作者单位: 315211 宁波, 宁波大学医学部 (任玉娟); 宁波大学附属第一医院 (叶启东)

通信作者: 叶启东, Email: yeqidong@hotmail.com

识。TPO-RA 的内在免疫调节作用使其更有希望实现治疗后持续缓解(SROT),多项研究表明 TPO-RA 可以逆转 ITP 中发生的免疫改变,并恢复免疫耐受。在 ITP 活动期,调节性 T 细胞(Tregs)数量及活性均有下降,Treg/Th17 平衡向 Th17 细胞倾斜,扰乱体内促炎与抗炎平衡。TPO-RA 通过增加转化生长因子(TGF)- β 1 以及调节单核细胞上 Fc γ 受体(Fc γ R)表达来增加 Tregs 数量并改善其功能,从而发挥恢复免疫耐受的作用。近期研究表明, TPO-RA 也可以增加 ITP 患者脾脏中 Tregs 数量,脾切除术前使用 TPO-RA 的治疗组脾脏中 Tregs 和 Th2 细胞浓度比未使用 TPO-RA 的患者更高,同时使用 TPO-RA 的患者脾脏中平均 Tregs 密度接近健康对照组,这表明 TPO-RA 能通过改善 Treg 功能以及降低炎症状态来调节免疫功能^[3]。

活化性 Fc γ 受体(Fc γ RI 和 Fc γ RIla)的表达升高及抑制性 Fc γ 受体(Fc γ RIib)的表达降低也参与了 ITP 的发病过程,血小板生成素受体激动剂可能促使 Fc γ R 向单核细胞抑制性受体 Fc γ RIib 的平衡恢复,进而增加血小板计数。此外,其他免疫和炎症环境改变也参与了 ITP 的发病,外周血中 TGF- β 浓度与血小板质量密切相关,TPO-RA 可增加 TGF- β 浓度。Schifferli 等^[4]在 iROM 初步研究中报导了罗米司亭治疗的免疫调节作用,罗米司亭给药后白细胞介素(IL)-4、IL-9 和 IL-17F 水平显著降低,而 TGF- β 1 水平和 Tregs、Th2 细胞数量增加。

铁代谢的失调也是引起 ITP 的一个原因,铁在细胞内积累产生对细胞有毒的活性氧,进一步导致 DNA、蛋白质和脂质受损,造成了细胞损伤。间充质基质细胞是具有抗炎和免疫调节特性的多能非造血细胞,有研究揭示了 ITP 患者间充质基质细胞中细胞内铁浓度增加和膜铁转运蛋白 1 (FPN-1) 表达水平降低。艾曲泊帕具有螯合铁的特性,使用艾曲泊帕不仅大大降低铁浓度,也可诱导转铁蛋白受体 1 (TFR-1)基因表达的降低以及 FPN-1 基因表达增加,共同降低细胞内铁水平,继而恢复间充质基质细胞活性,发挥免疫抑制和抗炎作用^[5]。这些致病机制并不独立引起疾病,而是经常协同作用以增加血小板破坏或减少其产生。

2 治疗方案

在慢性、难治性 ITP 患者治疗中,对于 TPO-RA 使用持续时间及停药时机,尚无一致意见。

在多数临床实践中,艾曲泊帕的推荐初始剂量为 25 mg/d 或 50 mg/d。亚洲人群体内艾曲泊帕血浆暴露量较高,因此,对于亚洲人群、肝功能障碍及 1~5 岁的儿童,建议较低的起始剂量。研究表明,与男性患者相比,艾曲泊帕在女性患者体内药物血浆暴露量更高,而年龄对艾曲泊帕血浆暴露量没有明显差异^[6]。此外,由于艾曲泊帕螯合多价阳离子的特性,建议在不进餐或者低钙饮食的之前 2 h 或之后 4 h 使用。

阿伐曲泊帕不需要限制饮食,可口服给药,6~8 h 内达到峰值暴露,相对生物利用度为 74.5%,半衰期约 19 h。慢性 ITP 患者推荐的初始剂量为 20 mg/d,剂量增加至 40 mg/d 后,根据随后的血小板数量调整剂量^[7]。总的来说,阿伐曲泊帕在慢性 ITP 患者中是安全且有效的。

海曲泊帕是通过艾曲泊帕进行结构修饰而产生的一种新型的小分子 TPO-RA,与艾曲泊帕有相似的作用机制。国内一项针对海曲泊帕的 1 期试验中,海曲泊帕初始剂量为 5 mg/d,平均剂量为 5.5 mg/d,大多数患者的最终剂量为 7.5 mg/d。第 6 周血小板计数 $\geq 50 \times 10^9/L$ 的患者达到 59.5%,累积反应持续时间为 3.1 周,患者的出血症状得到临床改善,最终建议选择 7.5 mg/d 的剂量作为治疗剂量^[8]。但是,海曲泊帕仅在国内被批准使用,目前该药物的研究仅限于国内,需要进一步研究不同种群的起始剂量。

3 临床应用

Al-Samkari 等^[9]报道了一项阿伐曲泊帕治疗 ITP 患者的双盲随机对照 III 期临床实验,该研究纳入了 49 例 ITP 患者,将其随机分为阿伐曲泊帕治疗组($n=32$)、安慰组($n=17$),经过 26 周的核心研究期,阿伐曲泊帕治疗组的患者完全缓解率(治疗后血小板计数 $\geq 100 \times 10^9/L$)达 81.3%,安慰剂组为 5.9%。在开放标签期从安慰剂交叉到阿伐曲泊帕治疗组的 15 例患者中,有 10 例(66.7%)实现了至少一次完全缓解。在这项研究中,14 例阿伐曲泊帕治疗组和 7 例安慰剂组的患者同时使用皮质醇类药物,结果显示

14 例阿伐曲泊帕治疗组的患者中有 7 例(50%)能减少或停止使用皮质醇类药物。该研究表明,阿伐曲泊帕可帮助大多数患者实现完全缓解,并减少皮质醇类药物的依赖。

Wang 等^[10]纳入 32 例慢性 ITP 患者,根据海曲泊帕的给药剂量分为 3 组:2.5 mg 组($n=8$)、5 mg 组($n=12$)、7.5 mg 组($n=12$),治疗 28 d 后血小板计数 $\geq 50 \times 10^9/L$ 视为治疗有效。2.5 mg/d 中 12.5%、5 mg/d 中 58.3% 的患者治疗有效,而以 7.5 mg/d 剂量口服海曲泊帕的 ITP 患者有效率达 66.7%,这表明海曲泊帕增加血小板产生具有剂量依赖性。停药 1 周后,7.5 mg/d 队列中 50% 的患者(6/12)血小板计数仍超过 $50 \times 10^9/L$,随剂量递减,血小板计数维持在 $50 \times 10^9/L$ 以上的比例也在递减。在此项研究中,推荐 7.5 mg/d 的海曲泊帕口服作为慢性 ITP 患者的治疗剂量,但也有研究发现,小剂量海曲波帕对慢性 ITP 患者的治疗也有良好的疗效。张磊等^[11]在探讨海曲波帕对 25 例慢性 ITP 患者的临床疗效和安全性中,均予口服海曲波帕片,其中无显著出血患者予 2.5 mg/d 的剂量口服(16 例),出血严重患者予 5 mg/d 剂量口服(9 例),结果显示海曲波帕总有效率为 80%,中位起效时间为 12 d,治疗前后血小板计数明显升高且出血评分显著降低,证明了海曲波帕治疗慢性 ITP 的确切疗效及安全性。作为我国自主研发的 1 类创新药物,海曲泊帕主要用于治疗慢性 ITP 和重型再生障碍性贫血的患者,但也有研究证实了海曲波帕在治疗复发难治性 ITP 患者的疗效与安全性。Cai 等^[12]在最近一项观察性研究中,纳入 96 例在艾曲波帕和重组人血小板生成素之间切换治疗的成人免疫性血小板减少症患者,49 例因第一种 TPO-RA 疗效差而切换治疗,47 例因非疗效相关的问题而切换,经过 6 周的转换治疗,因疗效差而切换治疗的患者治疗有效率为 43%,而因非疗效相关问题而切换的患者有效率达 72%。这表明了 TPO-RA 之间的切换可改善治疗有效率,当一种 TPO-RA 无效,可切换到替代的 TPO-RA 或考虑与免疫抑制剂或地塞米松联合应用,这一发现与 Al-Samkari 等^[13]的一项观察性研究结果一致,该研究证实,ITP 中转换 TPO-RA 治疗是安全有效的,这可能与 TPO-RA 的机制差异有关。Wang 等^[14]合并分析 18 个随机对照试验($n=1\,944$)的

研究结果显示,地塞米松联合其他二线药物治疗的 ITP 患者达到早期反应的百分比高于单纯地塞米松组(79.7% vs 68.7%),持续反应也优于单纯地塞米松治疗组(60.5% vs 37.4%)。在该项分析中,地塞米松联合重组人血小板生成素在早期应答中排名第一,但其持续反应率相对较低。

近年来,已经有研究者提议将 TPO-RA 作为一线治疗。Zhang 等^[15]为确定 TPO-RA 联合地塞米松是否具有一线治疗的潜力,在一项临床研究中招募了 50 例 ITP 受试者,结果显示初始应答率达到了 88%,使用艾曲波帕联合地塞米松治疗 12 周后,56.5% (26/46) 新诊断的 ITP 达到了持久反应,并且所有受试者耐受良好,未出现 3 级或以上的不良反应。Wojciechowski 等^[16]对阿凡曲泊帕治疗慢性 ITP 的一项 Meta 分析中表示,与安慰剂相比,阿凡曲泊帕显著增加了血小板反应的概率并减少了 ITP 合并药物的使用,并且与安慰剂相比,显著降低了出血事件的发生率。国内一项纳入 24 例慢性 ITP 患儿的研究显示,应用艾曲泊帕作为二线治疗,疗程 > 12 周,观察到治疗 1 周有效率为 50%,4 周有效率为 75%,治疗 12 周时有效率为 79.2%,有 2 例出现轻度转氨酶升高,保肝治疗后恢复^[17]。另一项长期使用艾曲波帕的观察性研究,评估了艾曲波帕对慢性 ITP 患儿的疗效和安全性,该研究纳入了 116 例艾曲泊帕治疗持续时间 ≥ 3 个月的患儿,结果显示总缓解率达到 76.7%,且未出现严重不良反应,所出现的不良反应均为 CTCAE 1 级或 2 级^[18],该结果很好地证明了艾曲波帕治疗中国儿童慢性 ITP 的有效性和安全性。

4 药物不良反应

近年来, TPO-RA 在慢性 ITP 患者中的应用日趋广泛,ITP 患者通常对 TPO-RA 耐受良好,但其药物不良反应也应引起重视。TPO-RA 常见不良反应包括血栓形成和骨髓纤维化,血栓形成的原因可能是 TPO-RA 可增加内源性血小板形成,骨髓纤维化与网硬蛋白纤维增多^[19]。幸运的是,在 TPO-RA 的研究中,严重级别的网状纤维化非常罕见,发展为骨髓恶性肿瘤的风险也很低,较为安全可控^[20]。由于结构差异,不同 TPO-RA 引起的药物不良反应也不相同。艾曲泊帕常见不良反应为肝损害和胃肠道反

应,需定期进行转氨酶监测,同时,由于其螯合细胞内铁的特性,儿童慢性ITP患者,尤其是新生儿使用艾曲泊帕会有铁缺乏的风险。

使用海曲泊帕治疗的患者较常出现的不良反应是上呼吸道感染、丙氨酸氨基转移酶升高、血乳酸脱氢酶升高,其肝毒性低于艾曲波帕。罗米司亭常见的药物不良反应是头痛、头晕、关节痛及四肢疼痛等。阿伐曲泊帕与其他TPO-RA相比,有无需检测肝功能及不受食物限制的优势^[21]。有研究表明女性是TPO-RA发生药物不良反应的危险因素,一方面与女性ITP的发生率较男性高有关,另一方面与女性更高的药物暴露量有关。Dionisi^[6]在研究艾曲泊帕治疗难治性儿童ITP患者中发现,与男性患者相比,女性患者的最高血药浓度(C_{max})和药物浓度-时间曲线下面积(AUC)显著增加。TPO-RA所致的不良反应大多可逆,但是血栓形成等常累及重要脏器,有必要进行更多研究来更好地预防和应对TPO-RA治疗的风险。

5 小结

综上所述,目前已批准使用的几种TPO-RA可显著提高慢性、难治性ITP患者治疗的有效率。TPO-RA间的替换治疗、与利妥昔单抗或地塞米松的协同治疗,也可明显增高有效率,但其安全性尚需更多临床实验进一步证实,临床使用时仍应重视TPO-RA的不良反应和长期风险。

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

参 考 文 献

- [1] KOHLIR, CHATURVEDI S. Epidemiology and clinical manifestations of immune thrombocytopenia[J]. *Hamostaseologie*, 2019, 39(3): 238-249.
- [2] 中国儿童原发性免疫性血小板减少症诊断与治疗指南改编工作组,中华医学会儿科学分会血液学组,中华儿科杂志编辑委员会. 中国儿童原发性免疫性血小板减少症诊断与治疗改编指南(2021版)[J]. *中华儿科杂志*, 2021, 59(10): 810-819.
- [3] PIZZI M, VIANELLO F, BINOTTO G, et al. Thrombopoietin receptor agonists increase splenic regulatory T-cell numbers in immune thrombocytopenia[J]. *Br J Haematol*, 2022, 198(5): 916-922.
- [4] SCHIFFERLI A, ROFER A, ROVO A, et al. Immunomodulation with romiplostim as a second-line strategy in primary immune thrombocytopenia: The iROM study[J]. *Br J Haematol*, 2023, 203(1): 119-130.
- [5] DI PAOLA A, PALUMBO G, TORTORA C, et al. Eltrombopag in paediatric immune thrombocytopenia: Iron metabolism modulation in mesenchymal stromal cells[J]. *Br J Haematol*, 2022, 197(1): 110-119.
- [6] DIONISI M, CAIROLI S, SIMEOLI R, et al. Pharmacokinetic evaluation of eltrombopag in ITP pediatric patients[J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 772873.
- [7] KUTER D J. The structure, function, and clinical use of the thrombopoietin receptor agonist avatrombopag[J]. *Blood Rev*, 2022, 53: 100909.
- [8] MEI H, CHEN X Q, ZHOU J F, et al. Safety and efficacy of hetrombopag in patients with chronic immune thrombocytopenia: A single-arm, open-label, multi-center phase I study[J]. *Ann Transl Med*, 2022, 10(2): 30.
- [9] AL-SAMKARI H, NAGALLA S. Efficacy and safety evaluation of avatrombopag in immune thrombocytopenia: Analyses of a phase III study and long-term extension[J]. *Platelets*, 2022, 33(2): 257-264.
- [10] WANG Z L, CHEN L, ZHANG F K, et al. First-in-patient study of hetrombopag in patients with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura[J]. *J Thromb Haemost*, 2020, 18(11): 3053-3060.
- [11] 张磊,江瑞.海曲泊帕治疗慢性原发免疫性血小板减少症的临床疗效和安全性观察[J]. *临床血液学杂志*, 2023, 36(9): 662-664, 671.
- [12] CAI X, FU H X, ZHAO X Y, et al. Switching between eltrombopag and recombinant human thrombopoietin in patients with immune thrombocytopenia: An observational study[J]. *Chin Med J*, 2022, 135(19): 2344-2350.
- [13] AL-SAMKARI H, JIANG D, GERNSHEIMER T, et al. Adults with immune thrombocytopenia who switched to avatrombopag following prior treatment with eltrombopag or romiplostim: A multicentre US study[J]. *Br J Haematol*, 2022, 197(3): 359-366.
- [14] WANG Y, SHENG L, HAN F J, et al. Efficacy and safety of treatments in newly diagnosed adult primary immune thrombocytopenia: A systematic review and network meta-analysis[J]. *EClinicalMedicine*, 2023, 56: 101777.
- [15] ZHANG L Q, ZHANG M J, DU X, et al. Safety and efficacy of eltrombopag plus pulsed dexamethasone as first-line therapy for immune thrombocytopenia[J]. *Br J Haematol*, 2020, 189(2): 369-378.
- [16] WOJCIECHOWSKI P, WILSON K, NAZIR J, et al. Efficacy and safety of avatrombopag in patients with chronic immune thrombocytopenia: A systematic literature review and network meta-analysis[J]. *Adv Ther*, 2021, 38(6): 3113-3128.
- [17] 徐岩,王春美,李白,等.艾曲泊帕治疗持续性/慢性原发性免疫性血小板减少症疗效观察[J]. *中华实用诊断与治疗杂志*, 2023, 37(3): 313-317.
- [18] CHENG X L, FU L L, MA J Y, et al. Spotlight on eltrombopag in pediatric ITP in China: A long-term observational study in real-world practice[J]. *Blood Adv*, 2021, 5(19): 3799-3806.
- [19] 曹珊珊,关月,张筱芳,等.血小板生成素受体激动剂致不良反应的文献分析[J]. *中国药物应用与监测*, 2022, 19(1): 34-38.
- [20] GILREATH J, LO M, BUBALO J. Thrombopoietin receptor agonists (TPO-RAs): Drug class considerations for pharmacists[J]. *Drugs*, 2021, 81(11): 1285-1305.
- [21] 中华医学会血液学分会血栓与止血学组. 促血小板生成药物临床应用管理中国专家共识(2023年版)[J]. *中华血液学杂志*, 2023, 44(7): 535-542.

收稿日期:2024-03-21

(本文编辑:吴迪汉)